

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
LA RECHERCHE INTERNATIONALE

REC'D 15 FEB 2005

Destinataire :

voir le formulaire PCT/ISA/220

OPINION ÉCRITE DE L'ADMINISTRATION
CHARGÉE DE LA RECHERCHE
INTERNATIONALE

(règle 43bis.1 du PCT)

Date d'expédition
(jour/mois/année) voir le formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
voir le formulaire PCT/ISA/220

POUR SUITE À DONNER

Voir le point 2 ci-dessous

Demande internationale No.
PCT/FR2004/001921

Date du dépôt international (jour/mois/année)
20.07.2004

Date de priorité (jour/mois/année)
25.07.2003

Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB
C07D401/14, C07F17/00, C09K11/06, G01N33/58, C07D519/00, C07F9/58

Déposant
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

1. La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- ☒ Cadre n° I Base de l'opinion
- ☐ Cadre n° II Priorité
- ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
- ☒ Cadre n° V Déclaration motivée selon la règle 43bis.1 (a)(i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- ☐ Cadre n° VI Certains documents cités
- ☐ Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale
- ☒ Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale

2. **SUITE À DONNER**

Si une demande d'examen préliminaire internationale est présentée, la présente opinion sera considérée comme une opinion écrite de l'administration chargée de l'examen préliminaire international, sauf dans le cas où le déposant a choisi une administration différente de la présente administration aux fins de l'examen préliminaire international et que l'administration considérée a notifié au Bureau international, selon la règle 66.1bis.b), qu'elle n'entend pas considérer comme les siennes les opinions écrites de la présente administration chargée de la recherche internationale.

Si, comme cela est indiqué ci-dessus, la présente opinion écrite est considérée comme l'opinion écrite de l'administration chargée de l'examen préliminaire international, le déposant est invité à soumettre à l'administration chargée de l'examen préliminaire international une réponse écrite, avec le cas échéant des modifications, avant l'expiration d'un délai de 3 mois à compter de la date d'envoi du formulaire PCT/ISA/220 ou avant l'expiration d'un délai de 22 mois à compter de la date de priorité, le délai expirant le dernier devant être appliqué.

Pour plus de détails sur les possibilités offertes au déposant, se référer au formulaire PCT/ISA/220.

3. Pour de plus amples détails, se référer aux notes relatives au formulaire PCT/ISA/220.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la
recherche internationale



Office européen des brevets
D-80298 Munich
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé

Kirsch, C

N° de téléphone +49 89 2399-2191



Cadre n°1 Base de l'opinion

1. En ce qui concerne la **langue**, la présente opinion a été établie sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.
☐ La présente opinion a été établie sur la base d'une traduction de la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée dans la langue suivante , qui est la langue de la traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon les règles 12.3 et 23.1.b)).
2. En ce qui concerne la **ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale, le cas échéant, la recherche internationale a été effectuée sur la base des éléments suivants :
 - a. Nature de l'élément :
☐ un listage de la ou des séquences
☐ un ou des tableaux relatifs au listage de la ou des séquences
 - b. Type de support :
☐ sur papier sous forme écrite
☐ sur support électronique sous forme déchiffrable par ordinateur
 - c. Moment du dépôt ou de la remise :
☐ contenu(s) dans la demande internationale telle que déposée
☐ déposé(s) avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur
☐ remis ultérieurement à la présente administration aux fins de la recherche
3. ☐ De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listage des séquences ou d'un ou plusieurs tableaux y relatifs a été déposée, les déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles initialement fournies et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.
4. Commentaires complémentaires :

**OPINION ÉCRITE DE L'ADMINISTRATION
CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande internationale n°
PCT/FR2004/001921

Cadre n° V Déclaration motivée selon la règle 43bis.1(a)(i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

| | | |
|--|----------------------|------|
| Nouveauté | Oui : Revendications | 1-32 |
| | Non : Revendications | |
| Activité inventive | Oui : Revendications | |
| | Non : Revendications | 1-32 |
| Possibilité d'application industrielle | Oui : Revendications | 1-32 |
| | Non : Revendications | |

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

voir feuille séparée

Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: EP-A-0 493 745
- D2: US 6,509,324
- D3: EP-A-0 770 610
- D4: US 5,216,134
- D5: US 5,892,029
- D6: EP-A-0 649 020
- D7: US 5,559,214
- D8: WO02/059097
- D9: US 2002/0090342
- D10: N. Weibel et al., J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 4888-4896 (Document P)

Le document D10 a été publié entre la date de priorité et la date de dépôt de la demande. En accord avec la règle 54.3 PCT, ce document ne sera pas pris en considération lors de l'évaluation de la nouveauté et de l'activité inventive en phase internationale. L'attention du demandeur est toutefois attirée sur le fait que ce document pourrait éventuellement être pertinent lors de l'examen en phase régionale.

La présente demande a trait à des agents chélatants comprenant un groupement aromatique azoté, plusieurs hétéroatomes séparés par une chaîne alcoyle ainsi que des groupements anioniques et à leur utilisation pour la RMN et l'analyse par fluorescence.

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité Inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. La présente demande remplit les conditions énoncées dans l'article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1 à 32 étant conforme au critère de nouveauté défini par l'article 33(2) PCT.

Le document D1 décrit des dérivés bisphénanthroline et leur utilisation comme agents chélatants luminescents pour l'analyse par fluorescence. La formule A de D1 recouvre

partiellement, l'objet des présentes revendications. L'unique élément commun aux composés compris dans ce recouvrement est représenter par un au moins carbone trisubstitué en α d'un groupement $-N[(C)_{1,2}-C-Z-C-C-Z'-C]_2$, l'un des groupements présents sur l'atome d'azote portant au moins un hétéroaryle azoté. Une telle combinaison de caractéristiques structurales, bien que comprise dans l'étendue de D1, n'y est pas spécifiquement illustrée (pas de carbone trisubstitué exemplifié) et représente donc l'élément commun au recouvrement permettant d'établir la nouveauté vis-à-vis de l'art antérieur D1 (nouvelle sélection). L'objet des revendications 1 à 32 semble donc nouveau au vu de l'enseignement révélé dans D1 (Art. 33(2) PCT).

Le document D2 révèle des dérivés de polyéthylène amine capables de chélater avec des ions métalliques paramagnétiques et leur utilisation comme agents de contraste en IRM. La formule (I) de D2 couvre également les composés revendiquer dans la présente demande lorsque R est un (C_1-C_5) alcoyle-hétéroaryle comportant un atome d'azote. Une telle caractéristique structurale est illustrée dans le composé 3, cependant, l'atome de carbone en α du groupement $-N[(C)_{1,2}-C-Z-C-C-Z'-C]_2$ n'est pas trisubstitué. La présente invention consiste donc en une nouvelle sélection vis-à-vis de D2 (Art. 33(2) PCT).

Le document D3 décrit des dérivés de polypyridine en tant qu'agents complexants et leur utilisation en imagerie diagnostique. La formule I de D3 recouvre partiellement l'objet des présentes revendications. L'unique élément commun aux composés compris dans ce recouvrement est représenter par un au moins carbone trisubstitué en α d'un groupement $-N[(C)_{1,2}-C-Z-C-C-Z'-C]_2$, l'un des groupements présents sur l'atome d'azote portant au moins un hétéroaryle azoté. Une telle combinaison de caractéristiques structurales, bien que comprise dans l'étendue de D3, n'y est pas spécifiquement illustrée (pas de carbone trisubstitué exemplifié) et représente donc l'élément commun au recouvrement permettant d'établir la nouveauté vis-à-vis de l'art antérieur D3 (nouvelle sélection). L'objet des revendications 1 à 32 semble donc nouveau au vu de l'enseignement révélé dans D3 (Art. 33(2) PCT).

Le document D4 a trait à des dérivés de pyridyle-pyrazole utiles comme agents chélatants pour l'analyse par fluorescence. Les composés de D4 ne possèdent pas la partie $-N[(C)_{1,2}-C-Z-C-C-Z'-C]_2$ caractéristique des composés de l'invention. La nouveauté semble donc également établie vis-à-vis de D4 (Art. 33(2) PCT).

Le document D5 décrit des dérivés de pyridine utiles comme agents chélatants pour l'analyse par fluorescence. De même que pour D4, les composés de D5 ne possèdent pas le groupement $-N[(C)_{1,2}-C-Z-C-C-Z'-C]_2$ caractéristique des composés de l'invention qui semblent donc nouveaux vis-à-vis de D5 (Art. 33(2) PCT).

Le document D6 concerne des dérivés de 2-oxodihydropyridine en tant qu'agents chélatants pour l'IRM. La formule 16 de D6 diffère de celle de la présente demande en raison de la position de l'atome d'azote dans le cycle aromatique (quatre atomes de carbone entre les deux azotes au lieu de deux). La nouveauté est reconnue par rapport à D6 (Art. 33(2) PCT).

Le document D7 révèle des dérivés de terpyridine comme agents chélatants luminescents de lanthanides et leur utilisation pour l'analyse de fluorescence. Ces composés ne possèdent pas le groupement $-N[(C)_{1,2}-C-Z-C-C-Z'-C]_2$ caractéristique des composés de l'invention. La nouveauté vis-à-vis de D7 est donc établie (Art. 33(2) PCT).

Le document D8 a trait à des dérivés de bisazole et leur utilisation en tant que ligands du gadolinium pour l'imagerie diagnostique. Les composés de D8 ne possèdent pas non plus le groupement $-N[(C)_{1,2}-C-Z-C-C-Z'-C]_2$ caractéristique des composés de l'invention. La nouveauté vis-à-vis de D8 est donc également reconnue (Art. 33(2) PCT).

Le document D9 décrit des dérivés de polyaminophosphate comme agents chélatants utiles en IRM, rayons X et imagerie tomographique. Les composés de D9 ne possèdent pas de groupement aromatique comportant au moins un atome d'azote et diffèrent donc des composés de la demande. La nouveauté est établie vis-à-vis de D9 (Art. 33(2) PCT).

2. La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1 à 32 n'impliquant pas une activité inventive telle que définie par l'article 33(3) PCT.

Les documents D1 à D3, qui sont considérés comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet revendiqué, décrivent des dérivés hétéroaromatiques azotés telle que

décrit dans la demande et leur utilisation comme agents chélatants utiles dans l'imagerie médicale. La présente invention représente une nouvelle sélection vis-à-vis de D1, D2 et D3.

Le problème que se propose de résoudre la présente invention peut donc être considéré comme étant consistant en la mise à disposition de nouveaux dérivés hétéroaromatiques azotés utiles comme agents chélatants pour l'imagerie médicale.

La solution proposée dans la demande consiste en une simple sélection de caractéristiques spécifiques décrites de façon générale dans l'art antérieur D1 à D3. Une telle sélection ne peut être considérée comme inventive que si les composés revendiqués produisent des effets inattendus ou présentent des propriétés inattendues par rapport aux composés connus de l'art antérieur. Toutefois aucun effet ni aucune propriété de ce genre n'est indiqué dans la demande (pas de tests comparatifs). Le même argument s'applique mutatis mutandis à l'objet des revendications dépendantes qui ne sont donc pas non plus inventives. Par conséquent, l'objet des revendications 1 à 32 n'implique pas d'activité inventive (Article 33(3) PCT).

Concernant le point VIII

Certaines observations relatives à la demande internationale

Il est rappelé que bien que les généralisations dans les revendications soient en principe acceptables, les différentes variantes revendiquées sont néanmoins à illustrer par des exemples représentatifs, et que l'effet sur lequel repose la brevetabilité doit pouvoir s'exprimer dans l'ensemble du domaine revendiqué.

Dans le cas présent, les expressions "groupe fonctionnel capable de réagir avec les fonctions présentes sur les protéines, les anticorps ou sur des matériaux minéraux ou organiques", "groupement anionique à pH neutre" et "hétérocycle aromatique" utilisées dans les revendications sont vagues et équivoques, et laissent un doute quant à la signification des caractéristiques techniques auxquelles elles se réfèrent. Ces définitions fonctionnelles ne

**OPINION ÉCRITE DE L'ADMINISTRATION
CHARGÉE DE LA RECHERCHE
INTERNATIONALE (FEUILLE SEPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/001921

permettent pas à la personne du métier de déterminer quelles sont les caractéristiques structurelles nécessaires à la réalisation de l'invention. L'objet des revendications 1 à 32 n'est donc pas clairement défini (article 6 PCT).